

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.19.046

睡眠呼吸暂停综合症与炎症反应及血管内皮调节相关性的研究进展

张真霞¹ 张 晖^{2△} 王宝军² 闫 洁² 庞江霞²

(1 内蒙古医科大学 内蒙古 呼和浩特 010000; 2 包头市中心医院神经内科 内蒙古 包头 014000)

摘要:阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(Obstructive sleep apnea, OSA)是一种发病率高,具有一定潜在危险的全身性疾病,同时也是心脑血管疾病的一个独立危险因素。其主要病理生理改变是睡眠过程中反复发生低氧和再氧合而引起的氧化应激反应,引发炎症反应而导致心、脑血管为主的多系统损害。流行病学研究证据表明,一些循环水平的炎症因子在 OSA 患者中升高,与心脑血管疾病发病风险相关。包括细胞粘附分子如粘附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和选择素(selectins),细胞因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6),趋化因子如白细胞介素-8(interleukin 8, IL-8)和 C-反应蛋白(C-reactive protein)。此外,动脉粥样硬化是 OSA 导致心脑血管疾病的重要的机制,OSA 后的炎症反应在动脉粥样硬化形成及发展的过程中起着至关重要的作用,本文重点对 OSA 后炎症因子启动及血管内皮调节的新近研究进行综述。

关键词:睡眠呼吸暂停综合症;动脉粥样硬化;炎症因子;黏附分子;内皮素-1

中图分类号:R56 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)19-3779-05

Review on the Association between Obstructive Sleep Apnea and Inflammation Response and Vascular Regulation

ZHANG Zhen-xia¹, ZHANG Hu^{2△}, WANG Bao-jun², YAN Jie², PANG Jiang-xia²

(1 Inner Mongolia Medical University, Huhhot, Inner Mongolia, 010000, China;

2 Department of Neurology, Inner Mongolia Baotou Central Hospital, Baotou, Inner Mongolia, 014000, China)

ABSTRACT: Obstructive sleep apnea (OSA) is a highly prevalent and potential risk of systemic disease. Recent studies has demonstrated OSA to be a major independent risk factor for cardio- or cerebrovascular diseases. The main pathophysiological progress in OSA are occurring repeatedly hypoxia and reoxygenation during sleep resulting in reactive oxygen species (ROS), thereby initiating inflammation which is associated with cardio- or cerebrovascular diseases. The epidemic studies have found that the circulating levels of several markers of inflammation elevated in patients with OSA have been associated with cardiovascular incidence risk. These include cell adhesion molecules such as intercellular adhesion molecule-1 and selectins, cytokines such as tumour necrosis factor α and interleukin 6, chemokines such as interleukin 8, and C-reactive protein. Meanwhile, Atherosclerosis is the important mechanism. So inflammatory processes in OSA play an important role in the pathogenesis of atherosclerosis. The present review focuses on possible mechanisms that underlie inflammation activation and the regulation of vascular endothelial in OSA.

Key words: Obstructive sleep apnea; Atherosclerosis; Inflammatory factor; Adhesion molecules; Endothelin-1

Chinese Library Classification (CLC): R56 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)19-3779-05

前言

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (Obstructive sleep apnea, OSA) 是一种发病率较高,具有一定潜在危险的全身性疾病,国外报道其发病率成年男性为 4%,女性为 2%^[1],它的主要特征是在睡眠期间反复发作的上呼吸道阻塞所导致的间歇性的低氧血症。睡眠心脏健康研究中心(The Sleep Heart Health Study)的队列研究和其他研究均证实 OSA 是冠心病、充血性心力衰竭和脑血管病的独立危险因素^[2-3],但这些疾病与 OSA 的相互关系目前未见系统研究。此外还有一些影响因素如肥胖、高血压、吸烟、饮酒、年龄和运动量也与 OSA 的发生发展有关。

OSA 导致心脑血管疾病的发病机制尚不明确,但主要包括氧化应激、炎症反应、交感神经兴奋、血液的高凝状态、内皮功能的受损、胸内压的改变、代谢异常(包括胰岛素抵抗和脂质代谢异常)等几个方面^[4]。OSA 是个复杂的病理生理过程,其类似于缺血性再灌注,研究表明间断性缺氧-再复氧是心血管疾病发病过程中的最主要的特征^[5]。OSA 导致心脑血管疾病的发病机制如图所示(图 1):

间断性缺氧导致的自适应性反应主要由缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)调节^[6]。缺氧诱导机体产生 HIF-1,导致促红细胞生成素,血管内皮生长因子等表达上调^[7]。间断性缺氧还可以通过激活另一个重要的转录因子 NF- κ B (Nuclear factor - κ B) 诱导机体产生细胞因子(C 反应蛋白、TNF- α 、IL-6、IL-8 等)、黏附分子(ICAM-1、VCAM-1)等促进炎症反应发生发展,影响动脉粥样硬化的形成^[8,9],导致血管内皮功能障碍^[10]。而且越来越多的证据表明,间断缺氧导致氧化应

作者简介:张真霞(1985-),女,硕士研究生,主要从事脑血管病及癫痫方向的研究, E-mail: zxzhang1202@163.com

△通讯作者:张晖, E-mail: btzhanghui@163.com

(收稿日期:2013-10-15 接受日期:2013-11-13)

激后激活炎症通路(NF-KB 依赖的炎性通路)超过了自适应途径(HIF 通路),而细胞因子、黏附分子和血管内皮调节素在 OSA 及动脉粥样硬化中起着关键的作用。

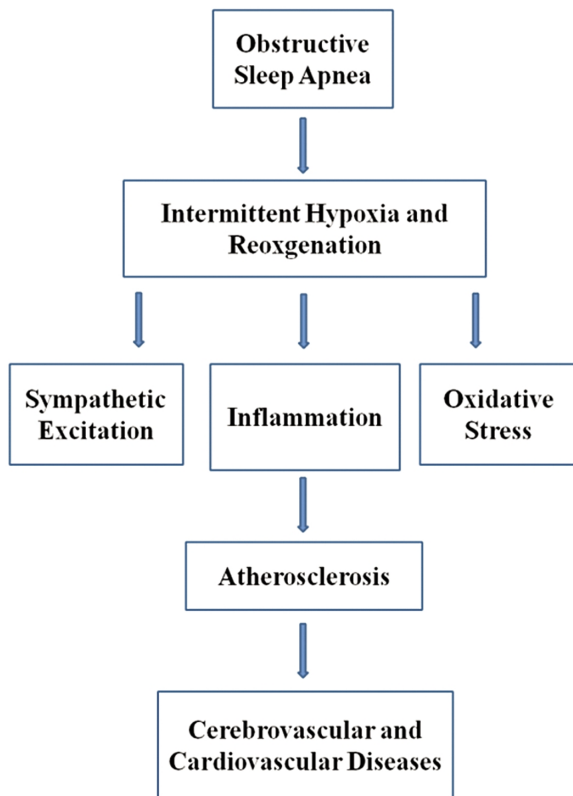


图 1 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征导致心脑血管疾病的可能途径

Fig. 1 Proposed pathways leading to cerebrovascular and cardiovascular disease in obstructive sleep apnea.

1 细胞因子

动脉粥样硬化是 OSA 导致心脑血管疾病的重要的机制,炎症反应在动脉粥样硬化形成的机制中起着至关重要的作用,并参与动脉粥样硬化形成的各个阶段^[11],大量研究证实间歇性缺氧激活炎症通路(NF-KB 依赖的炎性通路)导致炎症细胞黏附到内皮细胞并释放一些细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-6 (IL-6),趋化因子如白细胞介素-8 (IL-8),黏附分子如 ICAM-1、VCAM-1 和 C-反应蛋白(CRP)。目前已经证实血液中炎症因子的水平可作为预测患心血管疾病潜在风险的标记物^[12,13]。

1.1 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)

TNF- α 主要来源于单核巨噬细胞、内皮细胞和成纤维细胞,广泛参与炎症反应、免疫应答、动脉硬化、静脉血栓形成等生物学过程。有研究报告 TNF- α 的升高可能是动脉粥样硬化形成早期的一个迹象^[14]。Vgontzas^[15]等在 2000 年首次描述了 OSA 患者血浆 TNF- α 的表达情况,发现合并肥胖症的 OSA 患者和他们匹配的对照组之间的血浆 TNF- α 表达水平不存在显著差异。后续一些研究却证实 OSA 患者血浆 TNF- α 水平升高^[16-18]。有研究证实缺氧是刺激 TNF- α 产生的重要原因^[16]。Ryan

等^[19]在体外实验以及临床实验中也证实 OSA 引起的缺氧-再氧合的循环过程可通过 NF-kB 转录因子诱导 TNF- α 等细胞因子的表达。持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP) 是 OSA 患者最有效的治疗方法,多项研究表明 OSA 患者在经过有效的 CPAP 治疗后,其升高的 TNF- α 水平有明显下降^[16,17,20],但也有部分研究认为有效的 CPAP 治疗并不能降低中重度患者血浆 TNF- α 及其他炎症因子水平^[21]。近年来的研究表明,外科手术治疗可以明显降低 OSA 患者血浆 TNF- α 水平^[22],提示导致血浆 TNF- α 水平升高的主要原因可能是肥胖,而不是间断性缺氧。

OSA 患者 TNF- α 水平的升高能介导并加速血管氧化应激反应,进而导致黏附分子表达增加,后者趋化外周血单核细胞黏附血管内皮,并游走至内皮下,所有这些均导致血管内皮功能障碍进而启动 AS。曾有学者研究显示 TNF- α 可以增加慢波睡眠,这与 OSAHS 患者的日间嗜睡有关^[23]。

此外, TNF- α 还能通过多种途径诱导血管内皮细胞凋亡,但其临床意义尚未得到有效探究。

总之,目前尚无对 TNF- α 与 OSA 的关系系统研究的报道。部分研究表明 TNF- α 不同水平的患者之间存在很大差异,包括并发症、药物使用情况以及体重指数(BMI)等^[20,21]。最近的一项研究表明,将患者组和对照组的性别及体重指数进行了严格匹配后发现血浆 TNF- α 没有显著的差异^[22]。

1.2 白细胞介素-6 (IL-6)

IL-6 是由单核巨噬细胞、血管内皮细胞、T 淋巴细胞等产生的参与炎症反应的细胞因子。IL-6 是多基因多效应的细胞因子,是启动动脉粥样硬化的重要前炎症介质。IL-6 能促进细胞黏附分子表达和中性粒细胞氧自由基的释放;作用于血管壁引起血管内皮损伤,促进内皮细胞和平滑肌细胞的增生,进而参与了 AS 的形成发展。早期研究发现 OSA 患者体内 IL-6 水平增高^[20,23],Yokoe 等^[24]对 30 例 OSA 患者和 14 名合并肥胖的男性对照组研究发现 OSA 患者血清中 IL-6 水平显著较高;Tauman 等^[25]的前瞻性研究证明 IL-6 水平的增高与呼吸暂停低通气指数(AHI)及夜间最低血氧饱和度相关,而与肥胖不相关。IL-6 水平受呼吸暂停低通气指数(AHI)与夜间缺氧程度的影响,且病程越严重,IL-6 水平越高;CPAP 治疗后 IL-6 水平则有所下降。IL-6 水平增高可能与 OSA 长期反复低氧刺激交感神经、儿茶酚胺分泌增多、免疫细胞活化有关。但是,这些研究也受到了样本量小和缺乏严格正常对照组的限制,尤其缺乏 BMI 的严格匹配。近期研究表明,将无其他合并症的 OSA 患者与正常对照组严格匹配后发现 IL-6 的水平并无明显差异,经过有效的 CPAP 治疗后也无显著改变^[26]。

1.3 白细胞介素-8 (IL-8)

IL-8 是炎症趋化因子家族中的一种,其转录受 NF-kB 信号通路调控,在动脉粥样硬化的形成及斑块的稳定性中起着重要的作用,它可以调节中性粒细胞及单核细胞黏附于血管内皮细胞下,诱导病变血管形成新生血管,进一步加速了氧化应激反应^[12,27]。与健康人群相比,血 IL-8 升高明显的增加了患心血管疾病的风险^[28,29],大量研究显示间断性缺氧可导致血清 IL-8 表达增高^[17,30,31],表明与 OSA 相关的氧饱和度下降可上调 IL-8 的表达,并且有研究证实经过 CPAP 治疗后 IL-8 水平明显下

降,通过降低血 IL-8 的水平来阻止动脉粥样硬化的发展^[17]。

1.4 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)

CRP 是重要的炎症标志物,它是在 IL-6 的作用下由肝脏产生的一种急性时相反应蛋白,参与体内各种免疫炎症反应,被认为是有效的心脑血管疾病危险预测因子。研究显示在以动脉粥样硬化为基础的如心肌梗塞和脑梗塞中,血浆 CRP 的水平有明显的升高^[32]。最新研究数据显示 CRP 可促进黏附分子的表达和调节 MCP-1 的诱导作用从而在动脉粥样硬化形成过程中起作用^[33]。研究证实 OSA 患者体内 CRP 水平与夜间反复缺氧明显相关^[34]。进一步研究报道 OSA 患者 CRP 的水平升高程度与呼吸暂停低通气指数(AHI)呈正相关,并提示 CRP 的水平是与 OSA 的严重程度独立相关,而经 CPAP 治疗后 CRP 水平显著下降^[32],因此普遍认为 OSA 患者升高的 CRP 加速了动脉粥样硬化的形成及发展,增加了患心脑血管疾病的风险。但是 Guilleminault^[35]等研究者却发现血浆 CRP 升高的 OSA 患者多合并有肥胖症,并认为肥胖是导致 OSA 患者血清 CRP 升高的主要危险因素,故尚不能够证明 CRP 与 OSA 的独立相关性。Yokoe^[24]等临床研究表明 OSA 患者体内 CRP 水平明显高于对照组,但同时这些 OSA 患者的体重指数(Body Mass Index ,BMI)明显高于对照组,且研究没有排除高血压病、心血管病、中风及糖尿病的干扰。Taheri 经过 BMI 的严格匹配后的队列研究显示 OSA 患者的 CRP 水平并没有高于对照组^[36]。

2 黏附分子

黏附分子是一类位于细胞膜表面或在体液中发挥黏附作用的糖蛋白,介导细胞与细胞之间、细胞与细胞外基质之间的相互识别,也是重要的促炎症介质,血清中可溶性黏附分子水平可作为反映疾病过程中血管内皮细胞功能紊乱的敏感指标。正常情况下,动脉内皮细胞及平滑肌细胞不表达或微量表达 VCAM-1、ICAM-1 等黏附分子^[37]。研究表明 OSA 所导致的间断性缺氧启动氧化应激,直接导致血管黏附分子的表达上调^[38]。El-Solh^[39]等研究了 61 个经血管造影证实患有冠心病的患者与 15 个中度到重度的 OSA 患者在经过年龄、性别和体重指数匹配后显示 OSA 患者血浆的 ICAM-1、VCAM-1 和 E 选择素的水平明显高于冠心病组。OSA 患者血浆 ICAM-1 水平升高,而 ICAM-1 是 OSA 患者患心脑血管疾病重要的危险因子^[40]。研究证实黏附分子可诱导动脉粥样硬化的炎症反应,是动脉粥样硬化发病的一个启动因素^[41]。OhgaE、Chin K 等学者^[30,42]观察到 OSA 患者血清中可溶性的细胞黏附分子升高,并可经 CPAP 治疗后下降^[42]。

一些体外的研究表明,缺氧会导致细胞培养中的黏附分子的水平增加^[43],Howard 等^[44]将培养的人脑微血管内皮细胞进行缺氧和再充氧处理,发现 NF- κ B 在 15~20 分钟内被迅速激活,4 小时后 ICAM-1 编码基因表达上调。然而,也有学者的研究表明没有发现显著的变化^[45]。尽管有很多研究显示了黏附分子与 OSA 之间的关系,但是这些临床研究大多数样本量小且检测的多是外周血的黏附分子水平,不能准确的反应血管内皮下的生物活性,因此需通过大规模样本研究和动物实验确定黏附分子与 OSA 后动脉粥样硬化之间的相关性。

3 内皮素 ET-1

内皮素-1(endothelin-1,ET-1)是日本学者 Yanagisawa 等 1988 年从猪的主动脉内皮细胞分离纯化出来的一种由 21 个氨基酸组成的生物活性肽,是目前已知最强的血管收缩剂之一,并且可以促进平滑肌细胞增殖。OSA 可通过内皮素对全身血管产生有害影响^[46]。OSA 患者在睡眠呼吸暂停后的用力吸气导致胸腔负压迅速升高,静脉回流增多,管腔剪切力增加,导致血管内皮受损;同时长期间断性缺氧后启动了氧化应激反应后也可直接损伤内皮细胞,因此 OSA 导致内皮功能紊乱,ET-1 合成增加而降解减少,ET-1 水平升高^[47,48],损害了依赖内皮素调节的血管舒张功能,引起动脉僵硬度增加,并促进血管炎症反应和动脉粥样硬化的形成^[49,50]。

Phillips^[51]等研究发现,睡眠呼吸暂停患者睡眠 4h 后血浆 ET 较睡眠前明显升高,并且有研究显示血浆中 ET-1 的水平与呼吸暂停的严重程度相关^[52]。OSA 患者血清 ET-1 水平升高的原因可能为夜间反复的慢性间歇低氧直接刺激 ET-1 基因转录或通过影响其他因子间接促进 ET-1 的合成和分泌,曾有学者观察到慢性间歇缺氧可引起大鼠血循环和局部 ATII 水平升高,而 ATII 可诱导 ET-1 基因的表达^[53],进而血管损害参加了动脉粥样硬化形成的过程。但是也有研究者表明 OSA 患者血清 ET-1 的浓度并没有升高,血清 ET-1 水平在 OSA 患者睡眠中及应用持续正压通气治疗后也无明显的变化^[54]。总之,内皮功能不全及血管壁重塑与 OSA 的发生发展密切相关,可能为 OSA 后动脉粥样硬化研究提供一个新方向。

4 小结与展望

OSA 的反复低氧和复氧,诱导炎症因子相互作用,激活免疫细胞趋化和黏附于血管内皮细胞,从而导致血管内皮功能障碍和动脉粥样硬化,进而演变为各种心脑血管疾病。血管内皮功能障碍和动脉粥样硬化是 OSA 导致心脑血管疾病的共同病理基础,而炎症则是联结 OSA 和心脑血管疾病的核心病理过程。炎症因子的启动和血管的调节在整个病变过程中发挥关键作用,细胞因子、黏附分子和内皮素相互作用,共同导致血管内皮功能障碍及动脉粥样硬化。

虽然目前在一些 AS 动物模型中针对炎症多个环节的抗炎治疗都取得了一定疗效,但 OSA 与炎症反应及血管内皮调节关联研究仍不系统,临床上依然缺少大规模的人群研究,因而抗炎治疗是否作为 OSA 患者预防心脑血管疾病进展的新策略、抗炎治疗包括哪些方面以及抗炎治疗时机选择等问题都有待进一步研究。可以预见,随着对 OSA 及动脉粥样硬化的炎症反应及内皮功能调节机制研究的不断深入,将能给 AS 发生机制开辟新的视角,并为其防治提供新的途径。炎症因子作为一个 AS 治疗的新靶向,在 AS 的预防和治疗方面具有广阔的应用前景。

参考文献(References)

- [1] Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165: 1217-1239
- [2] Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing

- and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163: 19-25
- [3] Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly[J]. *Stroke*, 2006, 37: 2317-2321
 - [4] Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? [J]. *Postgrad Med J*, 2009, 85: 693-698
 - [5] Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder[J]. *Sleep Med Rev*, 2003, 7: 35-51
 - [6] Cummins EP, Taylor CT. Hypoxia-responsive transcription factors, Pflugers[J]. *Arch*, 2005, 450: 363-371
 - [7] Semenza GL. O₂-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1[J]. *J Appl Physiol*, 2004, 96: 1173-1177; discussion 1170-1172
 - [8] Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor [J]. *Circulation*, 2004, 109: I12-10
 - [9] Greenberg H, Ye X, Wilson D, Htoo AK, Hendersen T, et al. Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor-kappaB in cardiovascular tissues in vivo [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 343: 591-596
 - [10] Ryan S, McNicholas WT. Intermittent hypoxia and activation of inflammatory molecular pathways in OSAS [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2008, 114: 261-266
 - [11] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Nature*, 2002, 420: 868-874
 - [12] Aukrust P, Yndestad A, Smith C, et al. Chemokines in cardiovascular risk prediction[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 97: 748-754
 - [13] Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41: 37S-42S
 - [14] Skoog T, Dichl W, Boquist S, et al. Plasma tumour necrosis factor-alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men[J]. *Eur Heart J*, 2002, 23: 376-383
 - [15] Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 1151-1158
 - [16] Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, et al. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Chest*, 2004, 126: 1473-1479
 - [17] Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Predictors of elevated nuclear factor-kappaB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174: 824-830
 - [18] Kanbay A, Kokturk O, Ciftci TU, et al. Comparison of serum adiponectin and tumor necrosis factor-alpha levels between patients with and without obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Respiration*, 2008, 76: 324-330
 - [19] Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Circulation*, 2005, 112: 2660-2667
 - [20] Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, et al. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Cytokine*, 2004, 28: 87-91
 - [21] Kohler M, Ayers L, Pepperell JC, et al. Effects of continuous positive airway pressure on systemic inflammation in patients with moderate to severe obstructive sleep apnoea, a randomised controlled trial [J]. *Thorax*, 2009, 64: 67-73
 - [22] Constantinidis J, Erelidis S, Angouridakis N, et al. Cytokine changes after surgical treatment of obstructive sleep apnoea syndrome [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2008, 265: 1275-1279
 - [23] Vgontzas AN, Papanicolaou DA, et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82: 1313-1316
 - [24] Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure[J]. *Circulation*, 2003, 107: 1129-1134
 - [25] Tauman R, O'Brien LM, Gozal D. Hypoxemia and obesity modulate plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in sleep-disordered breathing[J]. *Sleep Breath*, 2007, 11: 77-84
 - [26] Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, et al. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 4409-4413
 - [27] Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, et al. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions [J]. *Nature*, 1999, 398: 718-723
 - [28] Boekholdt SM, Peters RJ, Hack CE, et al. IL-8 plasma concentrations and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24: 1503-1508
 - [29] Romuk E, Skrzep-Poloczek B, Wojciechowska C, et al. Selectin-P and interleukin-8 plasma levels in coronary heart disease patients [J]. *Eur J Clin Invest*, 2002, 32: 657-661
 - [30] Ohga E, Tomita T, Wada H, et al. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1 [J]. *J Appl Physiol*, 2003, 94: 179-184
 - [31] Alzoghbi MA, Bahammam AS. Lipid peroxides, superoxide dismutase and circulating IL-8 and GCP-2 in patients with severe obstructive sleep apnea: a pilot study[J]. *Sleep Breath*, 2005, 9: 119-126
 - [32] Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea [J]. *Circulation*, 2002, 105: 2462-2464
 - [33] Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs [J]. *Circulation*, 2001, 103: 2531-2534
 - [34] Punjabi NM, Beamer BA. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity[J]. *Sleep*, 2007, 30: 29-34
 - [35] Guilleminault C, Kirsoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing[J]. *Sleep*, 2004, 27: 1507-1511
 - [36] Taheri S, Austin D, Lin L, et al. Correlates of serum C-reactive

- protein (CRP)--no association with sleep duration or sleep disordered breathing[J]. *Sleep*, 2007, 30: 991-996
- [37] Carpen O, Pallai P, Staunton DE, et al. Association of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) with actin-containing cytoskeleton and alpha-actinin[J]. *J Cell Biol*, 1992, 118: 1223-1234
- [38] Ohga E, Nagase T, Tomita T, et al. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome[J]. *J Appl Physiol*, 1999, 87: 10-14
- [39] El-Solh AA, Mador MJ, Sikka P, et al. Adhesion molecules in patients with coronary artery disease and moderate-to-severe obstructive sleep apnea[J]. *Chest*, 2002, 121: 1541-1547
- [40] Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165: 934-939
- [41] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s[J]. *Nature*, 1993, 362: 801-809
- [42] Chin K, Nakamura T, Shimizu K, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Am J Med*, 2000, 109: 562-567
- [43] Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis [J]. *Am J Med*, 1999, 107: 85-97
- [44] Howard EF, Chen Q, Cheng C, et al. NF-kappa B is activated and ICAM-1 gene expression is upregulated during reoxygenation of human brain endothelial cells[J]. *Neurosci Lett*, 1998, 248: 199-203
- [45] Lattimore JD, Wilcox I, Nakhla S, et al. Repetitive hypoxia increases lipid loading in human macrophages-a potentially atherogenic effect [J]. *Atherosclerosis*, 2005, 179: 255-259
- [46] Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, et al. Pathophysiology of sleep apnea[J]. *Physiol Rev*, 2010, 90: 47-112
- [47] Saarelainen S, Seppala E, Laasonen K, et al. Circulating endothelin-1 in obstructive sleep apnea[J]. *Endothelium*, 1997, 5: 115-118
- [48] Zamarron-Sanz C, Ricoy-Galbaldon J, et al. Plasma levels of vascular endothelial markers in obstructive sleep apnea [J]. *Arch Med Res*, 2006, 37: 552-555
- [49] Arnaud C, Dematteis M, Pepin JL, et al. Obstructive sleep apnea, immuno-inflammation, and atherosclerosis[J]. *Semin Immunopathol*, 2009, 31: 113-125
- [50] Jelic S, Lederer DJ, Adams T, et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea[J]. *Circulation*, 2010, 121: 1014-1021
- [51] Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, et al. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure[J]. *J Hypertens*, 1999, 17: 61-66
- [52] Trakada G, Marangos M, Spiropoulos K. Mechanisms of endothelin-1 elevation in chronic obstructive pulmonary disease patients with nocturnal oxyhemoglobin desaturation [J]. *Respiration*, 2001, 68:134-139
- [53] Ito H, Hirata Y, Adachi S, Tanaka M, et al. Endothelin-1 is an autocrine/paracrine factor in the mechanism of angiotensin II-induced hypertrophy in cultured rat cardiomyocytes[J]. *J Clin Invest*, 1993, 92: 398-403
- [54] Grimpen F, Kanne P, Schulz E, et al. Endothelin-1 plasma levels are not elevated in patients with obstructive sleep apnoea[J]. *Eur Respir J*, 2000, 15: 320-325

(上接第 3785 页)

- [13] Kang N., Perron M. E., Prud'homme R. E., et al. Stereocomplex block copolymer micelles: Core-shell nanostructures with enhanced stability [J]. *Nano Lett*, 2005, 5(2): 315-319
- [14] Zhang Wei, Shi Yuan, Chen Yan-zuo, et al. Multifunctional pluronic p123/f127 mixed polymeric micelles loaded with paclitaxel for the treatment of multidrug resistant tumors [J]. *Biomaterials*, 2011, 32 (11): 2894-2906
- [15] Hussain M. Delwar, Saxena. Poloxamer 407/tpgs mixed micelles for delivery of gambogic acid to breast and multidrug-resistant cancer [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2012: 713
- [16] Zhao Liyan, Du Jianchao, Duan Yuwei, et al. Curcumin loaded mixed micelles composed of pluronic p123 and f68: Preparation, optimization and in vitro characterization [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2012, 97: 101-108
- [17] Gill Kanwaldeep K., Kaddoumi Amal, Nazzal Sami. Mixed micelles of peg2000-dsps and vitamin-e tpgs for concurrent delivery of paclitaxel and parthenolide: Enhanced chemosensitization and antitumor efficacy against non-small cell lung cancer (nsc) cell lines [J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012, 46 (1-2): 64-71
- [18] Wang YuJun, Wang Cheng, Gong ChangYang, etc. Polysorbate 80 coated poly (ε-caprolactone)-poly (ethylene glycol)-poly (ε-caprolactone) micelles for paclitaxel delivery [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2012, 434(1-2): 1-8
- [19] Liang Huijun, Yang Qiuxia, Deng Li, et al. Phospholipid-tween 80 mixed micelles as an intravenous delivery carrier for paclitaxel [J]. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2011, 37(5): 597-605
- [20] Kamimura M., Kim J. O., Kabanov A. V., et al. Block ionomer complexes of peg-block-poly(4-vinylbenzylphosphonate) and cationic surfactants as highly stable, pH responsive drug delivery system [J]. *J Control Release*, 2012, 160(3): 486-494